

Lyme arthritis in the Netherlands : a clinical and epidemiological study

Citation for published version (APA):

Blaauw, A. A. M. (1993). *Lyme arthritis in the Netherlands : a clinical and epidemiological study*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
<https://doi.org/10.26481/dis.19930415ab>

Document status and date:

Published: 01/01/1993

DOI:

[10.26481/dis.19930415ab](https://doi.org/10.26481/dis.19930415ab)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary

This thesis deals with several steps of the Technology Assessment Iterative Loop as applied to Lyme borreliosis.

Chapter 1 gives an overview of the entire spectrum of Lyme borreliosis. The causative agent, the spirochete *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), and vector, *Ixodes ricinus* ticks, are briefly discussed. Clinical manifestations are described, but, the chapter focuses on Lyme arthritis in particular. A summary is given of the diagnostic tests currently used, and of the antibiotic treatment recommended up to the present.

In **chapter 2**, the results of a survey among all 118 Dutch rheumatologists are described (response rate 85%). The survey was conducted to investigate how frequently cases of Lyme borreliosis were diagnosed among Dutch rheumatologists, to determine whether there are striking differences in the clinical pattern of Lyme arthritis between the United States and Europe, and to assess the prevalence of HLA-DR antigens among Dutch patients with Lyme arthritis. The survey yielded 42 patients with Lyme arthritis. The arthritis was non-persisting in all these patients. A tick bite was reported by 23 of the patients (55%). Erythema migrans was recalled by 19 patients (45%). Cardiac manifestations occurred in 4 patients (9%), and neurologic symptoms in 14 patients (33%). Using ELISA or IFA technique 37 patients (88%) were found to have positive antibodies to *B. burgdorferi*. The distribution of HLA-DR alleles of 28 of these patients was not different from the normal population. It was concluded that the clinical features of the Dutch patients with Lyme arthritis closely resemble the description of the disease reported from the United States.

In **chapter 3**, 73 patients with arthritis of undetermined etiology from the outpatient departments of rheumatology situated in the most southern part of the Netherlands, were studied by questionnaire and interviewed for clinical manifestations suggestive of Lyme borreliosis, together with patients who had otherwise classified arthritis and healthy controls. The prevalence of antibodies to *B. burgdorferi* was determined in these three groups. A definite diagnosis of Lyme borreliosis could be made in only one patient, who belonged to the arthritis of undetermined etiology group. This patient had erythema migrans, arthritis of the

knee, and positive antibodies to *B. burgdorferi*. Nine patients (3 from the arthritis of undetermined etiology group, 2 from the classified arthritis group, and 4 from the healthy controls) had positive antibodies to *B. burgdorferi* without any other clinical symptoms of Lyme disease. They were not considered to have Lyme disease.

The presence of clinical manifestations of Lyme borreliosis and the prevalence of IgG antibodies to *B. burgdorferi*, were assessed among 125 patients with ankylosing spondylitis from the outpatient departments of rheumatology of the University Hospital of Leiden, the Medisch Spectrum Alkmaar, and the Gemini-Hospital of Den Helder (**chapter 4**) to study the relationship between *B. burgdorferi* and spondylarthropathy. Several pictures of erythema migrans were shown to all participants. A standardized questionnaire assessing tick bites, cardiac, neurological, and musculoskeletal manifestations was completed. None of the ankylosing spondylitis patients had clinical features of Lyme borreliosis. IgG antibodies to *B. burgdorferi* were present in 11 of 125 patients (8.8%). There was no difference regarding positive antibodies to *B. burgdorferi* between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative patients. The results were compared to age-matched controls. The percentage of positive antibodies (20%) in the control group was even higher than in the ankylosing spondylitis patients. However, this percentage of seropositivity is quite comparable to the findings in a group of blood donors from the same geographic area (17%). This study does not provide evidence that *B. burgdorferi* is associated with ankylosing spondylitis as has been suggested before for reactive arthritis.

In **chapter 5**, the history of clinical Lyme borreliosis and the prevalence of positive antibodies to *B. burgdorferi* were studied in 431 Dutch hunters. Four pictures of erythema migrans in different stages were shown to all participating hunters. They were also asked to complete a questionnaire, which dealt with exposure to ticks and possible manifestations of Lyme borreliosis. The presence of antibodies to *B. burgdorferi* was determined in all participants. After six months, a follow-up study was performed among the hunters with a probable or definite diagnosis of Lyme borreliosis, with positive serology and hunters with ambiguous symptoms. The purpose of this follow-up study was to detect a delayed increase of the optical density value of serum in hunters with ambiguous symptoms, and to evaluate development of possible clinical Lyme manifestations in hunters with positive serology, who did not have any symptoms in the first study. The majority of the hunters (336 or 78%) did not report any complaints, had not suffered from erythema migrans as shown on the pictures provided them, and had no positive antibodies to *B. burgdorferi*. Four hunters had definite Lyme borreliosis; three hunters had erythema migrans without antibodies to *B. burgdorferi* and one had arthritis with positive antibodies. Sixty-five of the 431 hunters did not have any complaints, but had positive antibodies to *B. burgdorferi*. This means that 15.1% of the hunters were asymp-

tomatic seropositive. The 6 month follow-up study among 95 eligible hunters had a response of 69.5%. It did not reveal any new cases of Lyme borreliosis.

Data from this study and the studies described in chapter 3 and 4, were pooled to calculate likelihood ratios for the recognition of erythema migrans, the recognition of tick bites, and the presence of antibodies to *B. burgdorferi*. The likelihood ratio for recognition of erythema migrans is 21.3; for tick bites, 3.6, and for the presence of antibodies to *B. burgdorferi*, 3.5. These likelihood ratios were applied in a nomogram adapted from Fagan for the normal population and a population at risk to strengthen the influence of the pretest probability on the usefulness of a test. In a normal population, which has a low pretest probability of about 0.1%, a considerable posttest probability of Lyme borreliosis can only be reached when the presence of the three variables is applied sequentially. In a population with a higher pretest probability such as Dutch hunters (2%), the posttest probability was considerably higher; recognition of erythema migrans yields a posttest probability of as high as 30%. When the three variables are combined, the posttest probability is nearly 75%. It was concluded that the clinical history of a patient is a more powerful diagnostic tool than Lyme serology. Lyme serology should not be used in any form of screening for Lyme disease.

Chapter 6 describes a study in which clinical data of 102 patients with arthritis of undetermined etiology were analyzed to investigate whether the presence of positive antibodies to *B. burgdorferi* could be predicted, in order to improve the appropriateness and efficiency of diagnostic serologic tests and subsequent antibiotic treatment. The clinical data were blindly ranked from 1 to 4 (1: Lyme arthritis unlikely, and 4: Lyme arthritis very likely). Antibodies to *B. burgdorferi* were positive in 9 out of 102 patients (9%). Six, out of fifteen patients with rank 3 and 4, had positive antibodies (40%), in contrast to only 3, out of 87 patients, with rank number 1 and 2 (4%). The likelihood ratio of positive Lyme serology for patients ranked 3 and 4 was 12.0, for patients ranked 2 to 4, 4.5, and for patients with arthritis of the knee, 3.0. These likelihood ratios were associated with a posttest probability of 55%, 30%, and 20% respectively. The conclusions from this study are that the clinical history in patients with arthritis of undetermined etiology can largely predict the presence of antibodies to *B. burgdorferi*, and that the likelihood ratio can be a contributing factor in deciding to request antibodies to *B. burgdorferi* in this group of patients.

Chapter 7 gives a brief overview of how to prevent Lyme borreliosis and especially Lyme arthritis. Reducing the incidence of tick bites is one of the first goals to attempt in preventing Lyme arthritis. Control methods are briefly discussed. Recognition and adequate antibiotic treatment of the early stages of Lyme borreliosis is of paramount importance in preventing Lyme arthritis. General practitioners, rheumatologists, and dermatologists play a crucial role in

preventing Lyme disease, since they are probably among the physicians who first encounter patients with tick bites, erythema migrans, and arthritis.

The results of a study, in which the recognition and knowledge of Lyme borreliosis among general practitioners, rheumatologists, and dermatologists are evaluated, are described in **chapter 8**. Two cases of Lyme borreliosis, and two colored pictures of erythema migrans were presented to 51 general practitioners, 23 rheumatologists, and 13 dermatologists. Although several papers have been published in the Dutch literature about Lyme borreliosis, only 16% of the general practitioners recognized the first photograph of erythema migrans compared to 92% of the dermatologists. The second photograph of erythema migrans was recognized by 45% of the general practitioners, and only by 54% of the dermatologists. One case of Lyme borreliosis was diagnosed by 55% of the general practitioners and 96% of the rheumatologists. The other case of Lyme arthritis was not recognized at all, neither by general practitioners nor by rheumatologists. It was concluded that better instruction and education about the early manifestations of Lyme borreliosis is necessary for general practitioners, rheumatologists, and dermatologists to prevent morbidity due to later stages of Lyme borreliosis.



Samenvatting

In dit proefschrift worden verschillende stappen van de Technology Assessment Iterative Loop besproken, toegepast op Lyme borreliosis.

Lyme borreliosis is een systeem ziekte met voornamelijk afwijkingen in de huid, het centraal en perifeer zenuwstelsel, het hart, de spieren en gewrichten. De ziekte wordt veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) die wordt overgebracht door de beet van een teek, in Nederland *Ixodes ricinus*.

In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de ontdekking van de ziekte, de vector, de spirocheet, de klinische symptomen, de methoden om de ziekte te diagnostiseren en de tot nu toe gebruikte therapie.

Hoofdstuk 2, laat de resultaten zien van een enquête gehouden onder alle Nederlands reumatologen. Deze enquête werd gehouden om te onderzoeken hoe vaak de diagnose Lyme borreliosis werd gesteld, of er verschillen zijn tussen de klinische verschijnselen van Nederlandse patiënten en de voornamelijk in de Amerikaanse literatuur beschreven patiënten en om de HLA typering van de Nederlandse patiënten te bepalen. De enquête bracht 42 patiënten aan het licht met gewrichtsontstekingen ten gevolge van Lyme borreliosis. Erythema migrans ging bij 19 (45%) patiënten vooraf aan de artritis. Drie en twintig patiënten (55%) konden zich een teek beet herinneren. Cardiale verschijnselen kwamen voor bij 4 patiënten (9%) en neurologische klachten bij 14 patiënten (33%). Zeven en dertig patiënten (88%) hadden positieve antistoffen tegen *B. burgdorferi*. De HLA typering van 28 Lyme artritis patiënten was niet verschillend van de Nederlandse bevolking. De klinische symptomen van de Nederlandse Lyme patiënten lijken overeen te komen met de in de literatuur beschreven patiënten.

Hoofdstuk 3 beschrijft het resultaat van een studie onder 73 patiënten met artritis van onbekende oorsprong afkomstig van de 3 zuid Limburgse reumatologie poliklinieken. Deze patiënten werden geïnterviewd over mogelijke symptomen passend bij Lyme borreliosis. Twee controle groepen bestaande uit patiënten met een geclassificeerde artritis en een groep gezonde personen werden eveneens geïnterviewd. Bij al deze personen werden antistoffen tegen

B. burgdorferi bepaald. Slechts één patiënt bleek te lijden aan Lyme borreliosis. Hij had een erythema migrans voorafgaand aan een artritis van zijn knie. Zijn antistoffen waren positief. Negen patiënten (3 uit de groep van artritis met onbekende origine, 2 uit de groep met geclassificeerde artritis en 4 uit de gezonde personen groep) hadden positieve antistoffen tegen *B. burgdorferi* zonder klinische verschijnselen van Lyme borreliosis. Zij worden beschouwd als asymptomatisch seropositief.

De mogelijke klinische manifestaties van Lyme borreliosis en de aanwezigheid van antistoffen tegen *B. burgdorferi* werden onderzocht bij 125 patiënten met spondylitis ankylopoetica uit Leiden, Alkmaar en den Helder (**Hoofdstuk 4**). Bij geen van deze patiënten kon de diagnose Lyme borreliosis worden gesteld. Wel hadden 11 van deze 125 patiënten positieve antistoffen tegen *B. burgdorferi*. Er was geen verschil tussen HLA B27 positieve en HLA B27 negatieve patiënten. In vergelijking met een naar leeftijd vergelijkbare groep controle personen was het aantal patiënten met antistoffen tegen *B. burgdorferi* zelfs lager. *B. burgdorferi* lijkt derhalve niet te kunnen worden toegevoegd aan de lijst met mogelijke verwekkers voor spondylitis ankylopoetica.

Het voorkomen van Lyme borreliosis werd ook onderzocht in een groep personen die een hoger risico op deze ziekte hebben dan de algemene bevolking (**Hoofdstuk 5**). Nederlandse jagers werden geïnterviewd aan de hand van een gestandaardiseerde lijst met vragen zoals ook gebruikt voor de patiënten met artritis van onbekende oorsprong en de spondylitis ankylopoetica patiënten. Bij alle deelnemers werden antistoffen tegen *B. burgdorferi* bepaald. Na 6 maanden werden 95 jagers met mogelijke Lyme borreliosis, dubieuze symptomen en positieve serologie, uitgenodigd voor een vervolg studie. De meerderheid van de jagers (336, 78%) bleek geen enkele klacht passend bij Lyme borreliosis te hebben en had ook geen positieve antistoffen. Vier jagers (0.9%) bleken Lyme borreliosis te hebben, 3 met erythema migrans zonder positieve antistoffen en één met een artritis en positieve antistoffen. Opvallend was dat 65 jagers (15.1%) antistoffen tegen *B. burgdorferi* hadden zonder enig klinisch symptoom van deze ziekte. De vervolg studie liet geen nieuwe gevallen zien van Lyme borreliosis.

De gegevens van de studies beschreven in hoofdstuk 3, 4 en 5, werden samengevoegd om likelihood ratio's te berekenen voor het herkennen van foto's met erythema migrans, teek beten en de aanwezigheid van antistoffen tegen *B. burgdorferi*. De likelihood ratio voor het herkennen van foto's van erythema migrans is 21.3; voor teek beten, 3.6, en voor de aanwezigheid van antistoffen tegen *B. burgdorferi*, 3.5. Deze likelihood ratio's werden toegepast in een nomogram volgens Fagan zowel voor de normale Nederlandse bevolking als voor een risico groep. Voor de Nederlandse bevolking wordt pas een aanzienlijke post-test waarschijnlijkheid behaald als deze 3 likelihood ratio's achter elkaar toegepast worden. In een bevolkingsgroep met een hogere pre-test waar-

schijnlijkheid zoals jagers, is de post-test waarschijnlijkheid hoger; herkenning van foto's met erythema migrans geeft een post-test waarschijnlijkheid van 30%. Als de drie mogelijkheden worden gecombineerd is de post-test waarschijnlijkheid bijna 75%. De anamnese van een patiënt is derhalve belangrijker dan het testen op de aanwezigheid van antistoffen tegen *B. burgdorferi*.

Om te onderzoeken of de aanwezigheid van antistoffen tegen *B. burgdorferi* bij patiënten met artritis van onbekende oorsprong voorspeld kon worden op grond van de anamnese en het lichamelijk onderzoek, werden de klinische gegevens van 102 Leidse patiënten onderzocht (**Hoofdstuk 6**). Alle patiënten kregen een rangnummer van 1 tot 4, op basis van de klinische gegevens: rangnummer 1 betekende geen aanwijzingen voor Lyme borreliosis en rangnummer 4, duidelijk aanwijzingen voor Lyme borreliosis. Negen van de 102 patiënten (9%) bleken antistoffen te hebben. Van de patiënten met rangnummer 3 en 4 hadden 6 patiënten (40%) positieve antistoffen in tegenstelling tot 3 van de 87 patiënten (4%) met rangnummer 1 en 2. De likelihood ratio voor rangnummer 3 en 4 is 12.0; voor patiënten met rangnummer 1 en 2, 4.5. Voor patiënten met een artritis van de knie is de likelihood ratio 3.0. De hiermee corresponderende post-test waarschijnlijkheden zijn 55%, 30% en 20%. Ook uit deze studie blijkt dat de anamnese en het lichamelijk onderzoek de belangrijkste factoren zijn voor het stellen van de diagnose Lyme borreliosis.

Hoofdstuk 7 geeft een kort overzicht van de manieren om Lyme borreliosis en vooral artritis ten gevolge van deze ziekte te voorkomen. Het herkennen van de vroege verschijnselen van Lyme borreliosis zoals erythema migrans en de artritis aanvallen en het op tijd behandelen van deze verschijnselen is zeer belangrijk om latere stadia van de ziekte te voorkomen. Hierbij is de rol van huisartsen, dermatologen en reumatologen zeer belangrijk omdat zij de patiënten in een vroeg stadium van de ziekte zullen zien.

De kennis van huisartsen, dermatologen en reumatologen op het gebied van Lyme borreliosis kon worden getest aan de hand van 2 foto's van erythema migrans en 2 gevallen van patiënten met Lyme borreliosis (**Hoofdstuk 8**). Slechts 16% van de onderzochte huisartsen herkende de eerste foto van erythema migrans en 45% de tweede foto. De dermatologen echter herkenden de eerste foto in 92% en de tweede foto slechts in 54%. Het eerste geval met Lyme borreliosis werd herkend door 55% van de huisartsen en door 96% van de reumatologen. Het tweede geval van Lyme borreliosis, een patiënt met recidiverende artritis van de knie, werd door huisartsen, noch door reumatologen herkend. Betere instructie en voorlichting over de verschijnselen van Lyme borreliosis lijkt derhalve aangewezen om de latere gevolgen van de ziekte te voorkomen.